

Prosjektoppgave i medisin våren 2009

NÅR SKAL HIV-BEHANDLING STARTES?

**Skrevet av Per Johan Lans
Kull V-04**

Innholdsfortegnelse

Abstract	3
Innledning.....	4
Den tidlige historien:	4
Smittemåter:	5
Epidemiologi:.....	5
Patofysiologi:	7
Behandling:.....	9
Problemstilling:.....	10
Dagens retningslinjer:.....	11
Metode	14
Resultater	15
Diskusjon	18
Referanser	21

Abstract

HIV is an important cause of mortality and morbidity throughout the world. The question of finding the optimal time for initiation of antiretroviral therapy (ART) has been discussed since the first drugs appeared in the 1980es. This study aims to investigate the association between when to initiate antiretroviral therapy on HIV positive adults and the impact on mortality and morbidity at the present time. I have found the data for this article using different sources of information: The current guidelines; the homepage of Clinical Care Options and this year's CROI conference. The newest guidelines have taken a more aggressive stance, especially with respect to the CD4-count, concerning the timing of initiation of ART. My results support this approach, and the newest literature leans towards starting even sooner. However, this choice is not without complications, and other things, like the question of adherence and adverse effects of the medication, also have to be taken into account in each individual case. All in all the advantages of starting early with concern to the CD4-count seems to outweigh the disadvantages of postponing initiation of anti-retroviral therapy.

Innledning

Den tidlige historien:

Center for Disease Control i USA utga 5. juni 1981 en melding som omhandlet fem forskjellige tilfeller av pneumocystis jiroveci -lungebetennelse, alle diagnostisert i Los Angeles, innenfor en periode på 8 mnd. Samtlige av disse tilfellene var oppstått hos homoseksuelle menn, tre av dem ble beskrevet som tidligere friske. Fra før av var denne sykdommen kun kjent fra individer som var alvorlig immunsupprimerte. Rapporten foreslo at sykdommen måtte være assosiert med ett eller annet aspekt med den homoseksuelle livsstilen, eller at den smittet gjennom seksuell kontakt. (1) (2)

Disse tilfellene viste seg i ettertid å være de første rapporterte tilfellene av AIDS i USA (1), og markerer, for de fleste, starten på den globale epidemien. Likevel er det slik at mennene fra Los Angeles langt fra var de første som døde av AIDS. Det hittil eldste bekreftede tilfellet av HIV-smitte må man til femtitallet for å finne. Dette ble oppdaget etter at man gikk tilbake til blodprøver innsamlet i Den demokratiske republikken Kongo i 1959. (Prøvene ble opprinnelig innsamlet for å studere G6PG mangel og sigdcelleanemi, og deres mulige beskyttende evne mot malaria). Her fikk man treff på en mannlig forsøksperson fra Kinshasa. (3, 4) Også Norge har sin historie vedrørende HIV/AIDS. Her finner vi nemlig det eldste bekreftede tilfellet av AIDS i verden: Dette gjelder faktisk en hel familie; mann, kone og deres datter, alle sammen døde i 1976. Mannen i familien hadde vært ute og seilet i årene mellom 1961 og 1965. I 1961 seilet han på et norsk skip ned langs kysten av vest-Afrika og besøkte bl.a. Kamerun, Nigeria og Ghana, og det var trolig her han pådro seg smitten. Man vet i hvert fall at han pådro seg en gonoréinfeksjon på denne turen, noe som beviser at han var seksuelt aktiv. (Årsaken viste seg ved undersøkelser senere å være et gruppe O HIV-1 virus, en sjelden årsak til AIDS- dødsfall i dag). (5)

Hvordan HIV-1 første gang oppsto er usikkert. Noen mener at det oppsto som en følge av at man ernærte seg på kjøttet fra aper som allerede var infisert av lignende virus. Den direkte forgjengeren til HIV-1, kalt SIVcpz, er funnet hos sjimpanser som lever rundt ekvatorial-Afrika. HIV-2 oppsto fra en annen og mindre ape-art, Cercopithecus atys. (6, 7) Studier av genetikken til HIV-1 gruppe M, som er den gruppen som står for ca 99 % av alle AIDS dødsfall, har vist at viruset trolig oppsto rundt 1900 i sentral- eller vest-Afrika. (5, 8)

Etiologien ble første gang klarlagt av to franskmenn i 1983, Françoise Barré-Sinoussi and Luc Montagnier, og disse to ble tildelt Nobelprisen i fysiologi eller medisin i 2008 for denne oppdagelsen. (9) HIV-2 fant man først i 1986. (10)

Smittemåter:

HIV smitter via 3 forskjellige mekanismer (12):

- Seksuell kontakt med en person som er smittet. Andre seksuelt overførbare infeksjoner (for eksempel syfilis eller klamydia) hos den ikke-smittede øker markant risikoen for transmisjon.
- Ved overføring av kontaminerte blodprodukter (deling av sprøyter, blodtransfusjon, organtransplantasjon eller ved uhell).
- Maternoføtal overføring (svangerskap, fødsel eller ved amming).

Estimert risiko for HIV pr eksponering, med hensyn på eksponeringsmåte (11)

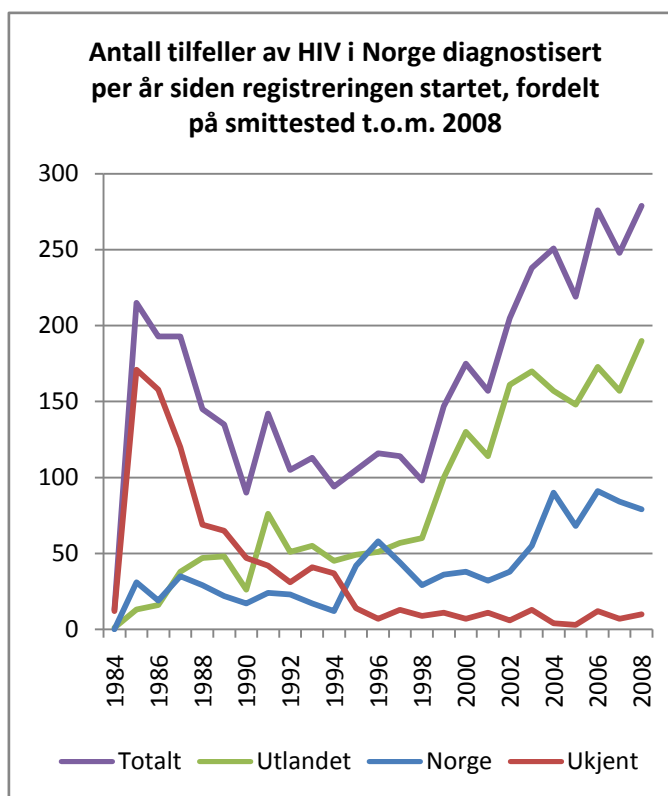
Eksponeringsrute (uten bruk av kondom):	Antall nye infiserte pr 10 000 eksponeringer til en infeksjonskilde:
Blodoverføring	9 000
Fødsel	2 500
Deling av sprøyter ved injeksjon av narkotika	67
Stikk av nål perkutant	30
Reseptivt analt samleie	50
Penetrativt analt samleie	6,5
Reseptivt vaginalt samleie	10
Penetrativt vaginalt samleie	5
Reseptiv oralsex	1
Penetrativ oralsex	0,5

Epidemiologi:

Siden begynnelsen på epidemien, har denne infeksjonen utviklet seg på en dramatisk måte. Landene sør for Sahara er verst affisert og står for omtrent 70 % av den totale mengden HIV-infiserte. De samme landene står også for omtrent like stor andel av den totale mengden dødsfall som følge av AIDS. Det er beregnet at i 2007(13):

- Var det ca 33 millioner HIV positive mennesker i verden.
- Ble ca 2,7 millioner mennesker smittet med HIV.
- Døde i overkant av 2 millioner mennesker som følge av AIDS, i underkant av 300 000 av disse var barn.

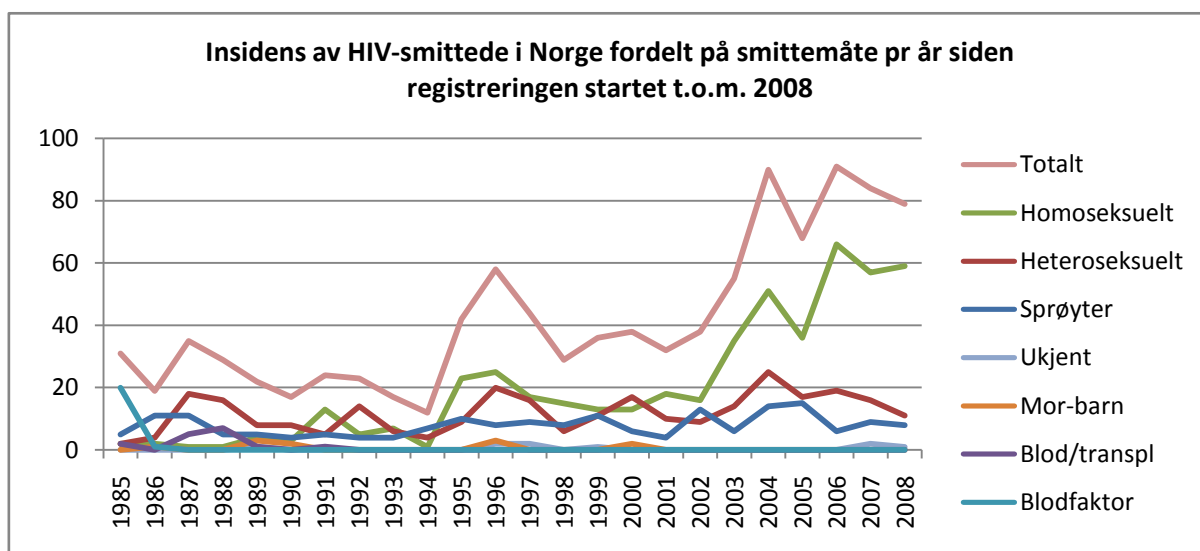
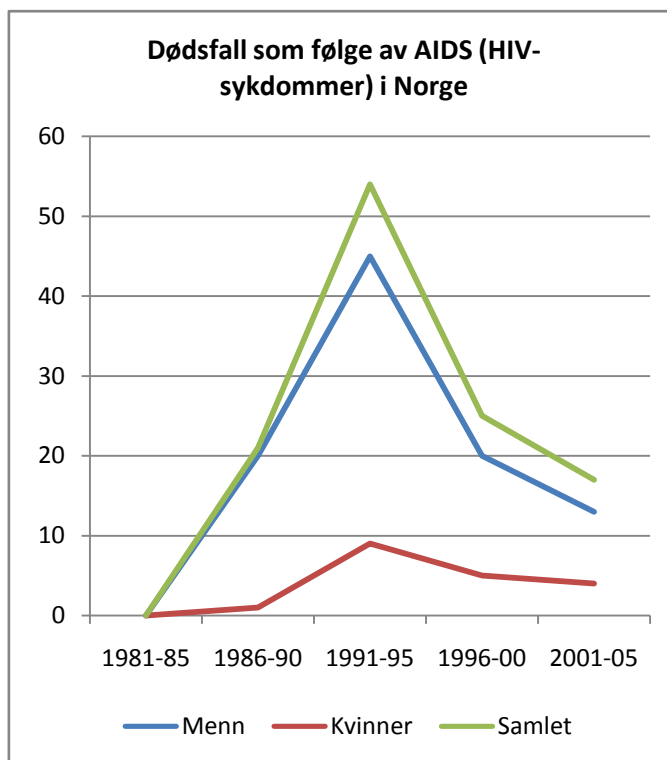
I Norge var det på hele 1990-tallet ganske stabilt med tanke på antall nye smittede,



men dette har økt markant siden inngangen av det nye millenniet. I hovedsak skyldes det smitte i utlandet, først og fremst gjennom heteroseksuell smitte. Smitte i Norge har også økt, men her er det menn som har sex med menn (MSM) som står for hele økningen.

Prevalensen av HIV-smitte er høyest hos stoffmisbrukere (6 %), og hos menn som har sex med menn (2 %). Ellers er prevalensen i den resterende befolkningen ca 0,03 %.

Det er per i dag (2. februar 2009) diagnostisert 4069 tilfeller av HIV, 52 % av disse var smittet i utlandet, 25 % var smittet i Norge, resten hadde ukjent smitteopphav. De sistnevnte stammer særlig fra de tidligste årene med smitteoppsporing.



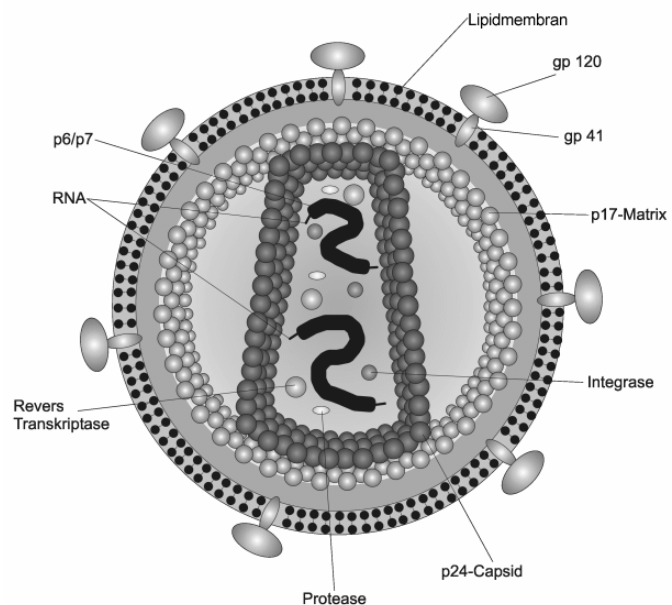
Patofysiologi:

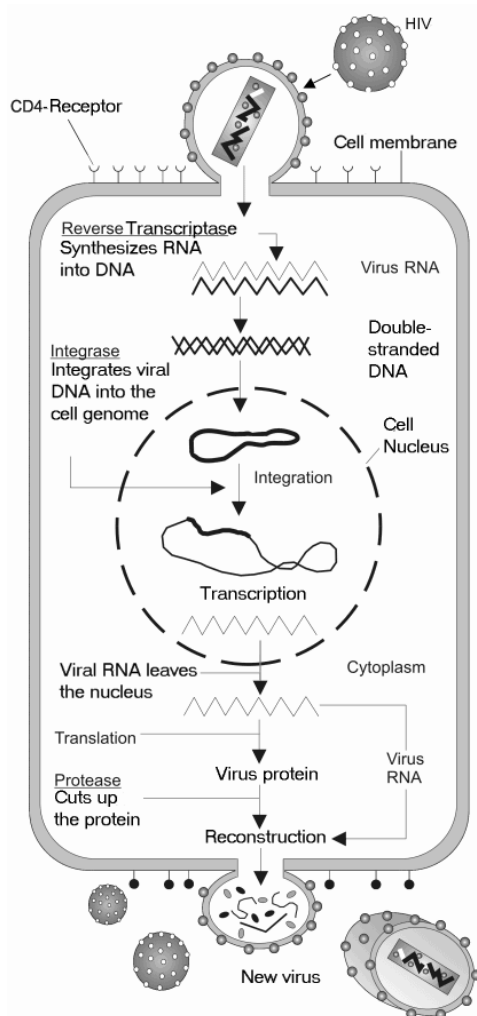
Det er to hovedgrupper av HIV, disse deles videre inn i undergrupper (8, 10):

- HIV-1:
 - Gruppe M (main).
 - Står for de aller fleste HIV-tilfellene i verden.
 - Er videre inndelt i 9 subtyper A – D, F – H, J og K.. De fire vanligste subtypene og deres grovt inndelte distribusjon (14):
 - A: Øst-Europa, Øst-Afrika og Sentral-Asia.
 - B:Sør- og Nord-Amerika, Vest-Europa, Japan og Australia, men står for bare 12 % totalt.
 - C:Står for ca 50 % av alle HIV infiserte, er hovedsakelig funnet sør og øst i Afrika, Kina, India og Nepal.
 - D: Øst-Afrika.
 - Gruppe O (outlier).
 - Gruppe N (new).
- HIV-2:
 - Deles inn i undergruppe A – E.
 - Finnes primært i Vest-Afrika.
 - Leder til AIDS, men vanligvis mer langsomt enn en HIV-1 infeksjon.

Hovedmålet til HIV-viruset er immunsystemets CD4+ T-celler, eller T-hjelpeceller som de også kalles. I tillegg er også makrofager og dendritiske celler målceller for HIV. Disse cellene spiller en viktig rolle i vår beskyttelse mot infeksjoner, og AIDS er det direkte resultatet av mangelen på CD4-celler.

HIV er et retrovirus, det vil si at det inneholder RNA i stedet for DNA som arvemateriale. Som alle andre virus er også HIV avhengig av en vertscelle for å kunne replisere seg og danne nye virusdeler. Ved hjelp av et protein på overflaten av viruset (gp 120) binder HIV seg til CD4-reseptoren på T-cellen. I tillegg til CD4-reseptoren er viruset også avhengig av en koreseptor. Dette kan være enten CCR5 (finnes hos både T-celler og monocytt/makrofager) eller CXCR4 (finnes hovedsaklig på T-celler), begge to er egentlig kjemokinreseptorer. HIV kan klassifiseres ut fra om det har affinitet for CXCR4 (et X4 virus, som bare binder seg til T-celler) eller om det har affinitet for CCR5 (Et R5 virus, som binder seg til





både T-celler og monocytter). Det er vist at ca 90 % av alle infeksjoner overføres med et R5 virus som trolig i infeksjonsøyeblikket binder seg til en makrofag. X4 gruppen er lite effektive til å overføre smitte. Disse oppstår i stedet, vha mutasjoner i gp120-genet, hos en infisert person etter en tid. De er svært virulente, tømmer kroppen for T-celler og er ansvarlig for den siste raske fasen i sykdomsutviklingen. Av kaukasiske amerikanere har en relativt stor del av befolkningen en defekt i genet for CCR5 (20 % er heterozygote og 1 % er homozygote), og har derfor en relativ resistens mot å bli smittet med HIV, og senere, dersom de skulle bli smittet, for å utvikle AIDS.

Med noen ytterligere mellomledd fusjonerer viruset med cellemembranen og tømmer arvestoffet sitt inn i cytoplasma. Her benytter viruset seg av et annet av sine medbrakte proteiner, nemlig revers transkriptase (som også gjør at viruset lett kan mutere da den ikke inneholder noen "korrekturlesing", slik kroppens normale transkriptase gjør). Proteinene fungerer på den måten at det omskriver virusets RNA til DNA. Når dette er gjort har DNA'et mulighet til å vandre inn i cellekjernen og lime seg inn i kroppens egentlige arvestoff, klar til å danne nytt viralt arvestoff og protein. Dette skjer bare dersom T-cellen aktiveres, noe som igjen skjer når cellen fanger opp sitt spesielle antigen. Om cellen er inaktiv vil virus-DNA bli

liggende i cytoplasma i påvente av aktivering. Etter at DNA'et er transkriptert vil virus-RNA translateres og det dannes blant annet 3 store aminosyresekvenser, som til sammen inneholder de 9 viktigste byggesteinene, bl.a. revers transkriptase, integrase og protease, for å danne nye virus. Proteasen som det opprinnelige viruset hadde med seg, er nødvendig for å kutte opp disse store ikke-fungerende proteinene til mindre virksomme proteiner. Det nye viruset, som syntetiseres like under cellemembranen skilles så ut via exocytose. De fleste infiserte celler dør raskt, vanligvis innen ett døgn.

Som nevnt over er mutasjonsfrekvensen høy hos HIV virus, ca 1 000 000 ganger høyere enn hos mennesker, særlig hyppig muterer overflateproteinene (antigenene). Dette fører til at det er svært vanskelig for immunsystemet å klare å følge opp i kampen mot viruset. Men de hyppige mutasjonene har også en annen virkning: De kan ha avgjørende betydning for hvor alvorlig en infeksjon blir hos den som er smittet. Dersom vedkommende er smittet av et fullt virksomt virus kan infeksjonen gå raskt og bli mer alvorlig allerede tidlig i forløpet. På den annen side, om viruset ikke er optimalt, er det gode muligheter for at det kan ta lang tid før sykdommen utvikler seg i alvorlig retning. Dette er en av tingene som gjør at en HIV infeksjon kan ha et svært forskjellig forløp fra person til person, selv om man har blitt smittet fra samme kilde. En annen viktig variabel er pasienten selv, og dette kan blant annet begrunnes ut fra immunforsvarets subjektive egenskaper eller genetiske faktorer (for eksempel mutasjon i CCR4 som nevnt over). Ca 5 % av pasienter tilhører en gruppe hvor CD4-tallet ikke faller, eller det går mer enn 7 år med kronisk infeksjon før det utvikler seg AIDS.

Tapet av celler overstiger nydanningen, dette leder til at antallet CD4+ celler gradvis minker. Konsentrasjonen av disse cellene er derfor en viktig parameter å holde øye med når man skal vurdere hvor raskt sykdommen utvikler seg og hvor alvorlig den er. En annen viktig parameter for å følge sykdomsutviklingen, er virusmengden i blodet. Dette sier noe om hvor raskt cellene ødelegges, og selvfølgelig hvor lang tid det da trolig kommer til å ta før man må regne med symptomer på sykdom (8, 15).

Behandling: (12, 16, 17)

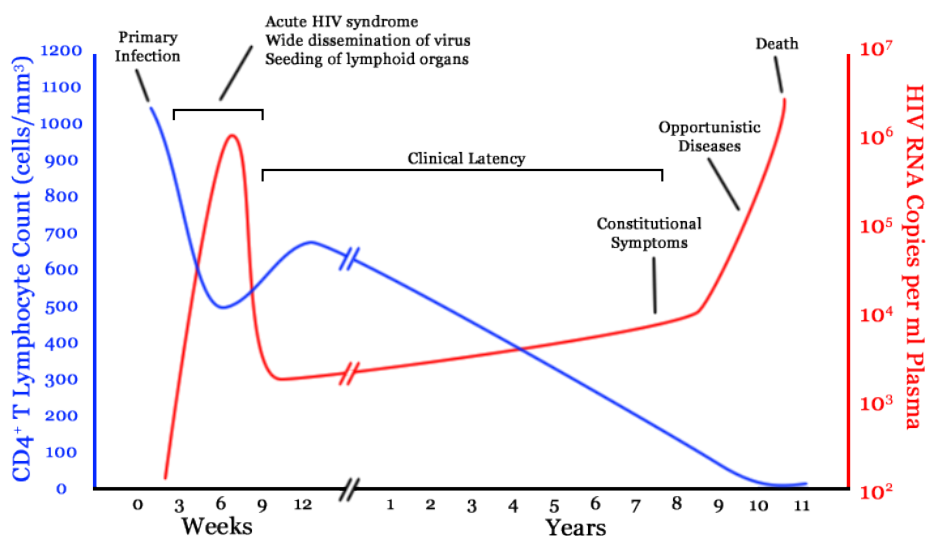
Det finnes i dag hovedsakelig 5 hovedgrupper av medikamentell behandling for HIV:

Medikamentgruppe	Virkningsmåte	Introdusert
Nukleosidanaloger (NRTI)	Hemmer revers transkriptase	1987
Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTI)	Hemmer revers transkriptase	1997
Proteasehemmere	Hemmer virus-proteasen	1995
Fusjons-hemmere	Hemmer virusets fusjon med cellen	2003
Integrasehemmere	Forstyrrer enzymet integrase, som er nødvendig for å lime virusets DNA inn i cellens DNA	2007

De første medikamentene mot HIV smitte kom på markedet på slutten av 80-tallet. AZT (en nukleosidanalog, kanskje bedre kjent under produktnavnet Retrovir) ble introdusert i 1987. Skuffelsen ble desto større, da det viste seg at medikamentet, i hvert fall ikke i monoterapi, klarte å gi varig effekt. Det samme gjaldt også for de neste nukleosidanalogene, introdusert i 1991-1994. Disse nedslående nyhetene kom samtidig med nyhetene om at mennesker som var blitt smittet av HIV på midten av 80-tallet begynte å dø av AIDS. I hele tidsrommet fra 1989 til 1994 forandret dødeligheten seg svært lite. Fremskrittene i denne perioden kom først og fremst med behandlingen av opportunistiske infeksjoner, noe som reddet liv, men bare midlertidig.

På høsten i 1995 ble det publisert to studier som viste at behandling med to nukleosidanaloger var langt mer effektivt enn monoterapi. Effekten på harde endepunkter, som død og AIDS, var signifikant (18, 19). Dette var

ikke det endelige gjennombruddet, men på det samme tidspunktet hadde de første studiene med en ny type medisin, proteasehemmere, pågått i flere måneder. De første publikasjonene kom på begynnelsen av 1996, og viste at frekvensen av AIDS



og død ble nesten halvert bare ved å legge til en proteasehemmer. Dette var sensasjonelle nyheter sammenlignet med alt annet som tidligere var publisert. Etter hvert som året gikk og nyheten om den nye cocktailen av medikamenter spredde seg, oppsto ett nytt uttrykk, HAART (highly active antiretroviral therapy). I 1995 introduserte en av de fremste forskerne på behandling for HIV, David D. Ho (som i 1996 ble kåret til årets person i Time Magazine), uttrykket "hit hard, and early" (20). Nå begynte mange å følge dette prinsippet. Med introduksjonen av den nye behandlingen økte også andelen av de som ble behandlet medikamentelt kraftig. Virkningen av den nye kombinasjonsbehandlingen var utrolig: Mellom 1994 og 1998 sank insidensen av AIDS hos HIV-pasienter i Europa fra over 30 % til 2,5 % pr år, det vil si en reduksjon på over 90 %.

Etter introduksjonen av proteasehemmeren har det blitt introdusert 3 nye grupper av medikamenter. Dette er NNRTI, fusjonshemmere og integrasehemmere.

I dag starter vanligvis behandlingen opp med 3 forskjellige legemidler i kombinasjon. Dette er ofte to forskjellige typer NRTI og en proteasehemmer, eller to typer NRTI og en NNRTI, eller 3 typer NRTI. (17)

HAART behandlingen, slik den er i dag, er ikke i stand til å kurere mennesker med HIV. Det er beregnet at det å tilintetgjøre alle virus i kroppen til et menneske ved hjelp av HAART ville ta i overkant av 70 år. Dette er selvfølgelig et tidsperspektiv som er vanskelig å forholde seg til. (21) Årsaken til at det tar så lang tid er at viruset infiserer celletyper som lever svært lenge, bl.a. noen spesielle T-celler, hukommelsesceller. Oppgaven til hukommelsescellene er, som navnet indikerer, å huske tidligere infeksjoner, derfor er det også nødvendig at disse har lang overlevelse. Disse cellene utgjør i dag en viktig hindring i det å kunne kurere HIV. (8)

Et viktig problem med medikamentene har vært, og er fortsatt, at de har en god del bivirkninger. Noen av disse bivirkningene oppstår tidlig, mens andre først kommer etter flere års behandling. Vanlige, men ufarlige, bivirkninger tidlig i forløpet er symptomer fra GI-traktus slik som kvalme, diaré og oppblåsthet. Hodepine og mareritt er også vanlige bivirkninger.

Andre bivirkninger er mer alvorlige og omfatter blant annet fettlever (og toksisk skade på lever), hyperglykemi, maldistribusjon av fett, hyperlipidemi, blødningsforstyrrelser og osteoporose.

Bivirkningene fører, sammen med andre årsaker, til at opp til 25 % av de som starter opp med HAART avslutter medisineringsen innen de første 8 månedene av behandling. (22)

Problemstilling:

Årsaken til at jeg valgte å skrive om HIV, er at jeg gjennom mitt arbeid på SUSS og Sex og samfunn har møtt flere mennesker som, av forskjellige årsaker, enten har fått påvist HIV eller har stått i fare for å ha blitt smittet med det.

Bakgrunnen for valget av selve problemstillingen er debatten som har pågått angående nettopp dette temaet helt siden de første medisinene mot HIV kom på markedet. Pendelen har svingt frem og tilbake mellom det å skulle starte behandling så tidlig som mulig (hit hard and early) og over til en vent og se holdning.

Problemstillingen på oppgaven kom jeg frem til, med god hjelp fra veileder, for snart 2 år siden ved å sette et midlertidig navn på oppgaven: "Når skal man starte behandlingen av HIV?" Det ble snart klart at det var nødvendig å avgrense oppgaven. Jeg gikk ut fra det jeg var interessert i og det som var mest nærliggende, og ville derfor ta for meg en kronisk HIV-1 infeksjon i den industrialiserte verden.

Når man skal behandle dette spørsmålet kan det være lurt å ta utgangspunkt i hvilke mål man ønsker å oppnå. Jeg har brukt DHHS sin retningslinje (23) som utgangspunkt og satt og følgende generelle mål ved enhver behandling:

1. Redusere dødelighet og sykdom.
2. Redusere bivirkninger.
3. Gjøre behandlingen enklere å gjennomføre.
4. Bedre livskvaliteten.

Mål som er mer spesifikke i forhold til HIV:

5. Redusere antallet smittede.
6. Unngå resistensutvikling.
7. Opprettholde et godt immunforsvar.

Jeg valgte å sette hovedfokus på mål nummer 1.

Jeg kom derfor frem til følgende problemstilling: Når skal man starte antiretroviral behandling av personer i den industrialiserte delen av verden med kronisk HIV-1 infeksjon for å redusere dødelighet og sykdom?

Det er ingen tvil om at det er store begrensninger i denne problemstillingen, og andre viktige hensyn vil derfor ikke bli dekket på samme måte. Dette gjelder for eksempel behandling i ressursvake områder der prevalensen av HIV er langt høyere enn den man finner i vår del av verden.

Dagens retningslinjer:

Her følger en oppsummert oversikt over dagens retningslinjer vedrørende tidspunkt for initiering av behandling fra de viktigste institusjonene i vår del av verden (British HIV Association guidelines, US Department of Health and Human Services, International AIDS Society (IAS)-USA guidelines, European AIDS Clinical Society, Referensgruppen för Antiviral Terapi i Sverige og WHO).

BHIVA (24)

- Initier behandling hos alle med CD4 tall < 350 celler/mm³.
- Ved CD4 > 350 kan man vurdere å starte behandling ved visse tilstander, inkludert pasienter med:
 - AIDS diagnoser og enhver HIV-relatert komorbiditet.
 - Hepatitt B, der behandling er indisert.
 - Hepatitt C i visse tilfeller.
 - Lav CD4 prosent (for eksempel < 14 % hvor PCP profylakse er indisert).
 - Etablert kardiovaskulær sykdom eller høy risiko for dette (for eksempel > 20 % over 10 år).
- I tillegg kan fare for å smitte andre være med å påvirke valget av tidspunkt.

DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (23)

Panelets anbefalinger:

- Antiretroviral terapi bør initieres hos pasienter med AIDS-definerende sykdom nå eller tidligere eller med et CD4 T-celle tall på < 350 celler/mm³. Dataene som bygger opp under disse retningslinjene er sterkere for de som har et CD4 T-celle tall på < 200 celler/mm³ og en historie med AIDS, enn de med CD4-tall mellom 200 og 350 celler/mm³.
- Antiretroviral terapi bør også initieres hos de følgende pasientgruppene uavhengig av CD4 T-celletall:
 - Gravide kvinner.
 - Pasienter med HIV-assosiert nefropati.
 - Pasienter med koinfeksjon med HBV når behandling av denne er indisert.
- Antiretroviral terapi kan vurderes hos noen pasienter med CD4 T-celletall > 350 celler/mm³. Her må fordeler veies opp mot ulemper (dette inkluderer pasientens motivasjon i tillegg til potensielle fordeler og ulemper med tidlig initiering).
- Nødvendigheten av pasientens compliance til denne langtidsmedisinske behandlingen bør diskuteres nøye mellom kliniker og pasient. Potensielle problematiske elementer i forhold til compliance bør identifiseres og drøftes før behandlingen startes.

IAS-USA Panel (25)

Det er anbefalt å starte behandling (hos ikke-gravide) ved:

- Symptomatisk HIV sykdom.
- CD4 tall < 350 celler/mm³.

Ved CD4 tall > 350 celler/mm³ er det anbefalt å individualisere behandlingen. Ting som trekker i retning av å starte er:

- Høy virus konsentrasjon ($> 100\,000$ HIV RNA kopier/ml).
- Raskt fall i CD4 celler (> 100 celler/mm³/år).
- Høy risiko for kardiovaskulær sykdom.
- Aktiv hepatitt B eller C koinfeksjon.
- HIV assosiert nefropati.
- I tillegg bør pasientens preferanse, medikamentinteraksjonen, compliance, bivirkninger og pris vurderes.

WHO (26)

- | | |
|-----------------------|---|
| • < 200 CD4 celler: | Behandle uavhengig av klinisk stadium. |
| • 200-350 CD4 celler: | Vurder behandling og start før CD4 tallet faller under 200 celler/mm ³ . |
| • > 350 celler: | Ikke start opp behandling. |

EACS (27)

Ved symptomatisk HIV infeksjon er behandling anbefalt, dersom det gjelder en opportunistisk infeksjon bør man starte så fort som mulig.

Asymptomatisk:

- CD4 < 200: Behandling anbefales umiddelbart.
- CD4 201-350: Behandling anbefales.
- CD4 350-500: Behandling kan gis dersom:
 - Virusmengden > 100 000 kopier/ml.
 - CD4 tallet faller med mer enn 50-100 pr år.
 - Alder mer enn 55 år.
 - Hepatitt C koinfeksjon.
- CD4 > 500: Behandling bør avventes uavhengig av plasma HIV-RNA, hyppigere kontroller av CD4 ved virsmengde over 100 000 kopier/ml.

Man bør bruke en viss tid på å forberede pasienten på behandlingen for å øke compliance.

Referensgruppen för Antiviral Terapi (RAT) i Sverige (28)

Symptomatisk HIV-1 infeksjon:

- Behandling anbefales uansett CD4-tall.

Asymptomatisk HIV-1 infeksjon:

- CD4-tall ca 350.
 - Behandling påbegynnes når pasienten er tilstrekkelig forberedt med hensyn til individuelle faktorer, for eksempel virustall, hastighet i CD4 fall, CD4 prosent, alder, koinfeksjoner med HBV eller HCV, psykososial situasjon og pasientens ønske.

Dersom man oppsummerer retningslinjene finner man grove sett følgende likhetstrekk:

- Initier behandling ved symptomatisk HIV-infeksjon.
- Initier behandling ved CD4-tall < 200 celler/mm³.
- Initier behandling hos gravide kvinner.
- Generelt sett bør man avvente behandling ved CD4-tall > 350 celler/mm³.

De nyeste retningslinjene (EACS, IAS, DHHS, RAT, BHIVA) anbefaler start av behandling ved CD4-tall på <350 celler/mm³, mens WHO, som er noe eldre, er mer avventende på dette punktet.

I tillegg nevner de forskjellige retningslinjene tilleggskriterier som kan føre til tidligere oppstart av behandling. Disse er:

- Høy konsentrasjon av HIV-RNA (>100 000 kopier/ml). (IAS, EACS, RAT, NEL).
- Rask reduksjon i CD4-celler (> 50-100 celler/mm³/år). (IAS, EACS, RAT).
- Hepatitt B eller C. (DHHS, BHIVA, IAS, EACS, RAT).

- Lav CD4 prosent. (BHIVA).
- Høy risiko for kardiovaskulær sykdom. (BHIVA, IAS)
- HIV-assosiert nefropati. (DHHS, IAS, NEL)
- Risiko for å smitte andre. (BHIVA)
- Alder (> 55 år). (EACS, RAT).

Man skal også ta hensyn til pasientens preferanse, bivirkninger og psykososiale status. De fleste retningslinjene nevner også viktigheten av å ta seg tid og informere pasienten grundig før oppstart av behandling. Dette for å sørge for god compliance og unngåelse av resistensutvikling.

Dersom man sammenligner de europeiske og de amerikanske retningslinjene ser man at de europeiske i hvert fall ikke er mindre aggressive enn de amerikanske. Dette skiller seg fra tidligere retningslinjer der de europeiske retningslinjene vanligvis har vært mer konservative.

Norsk Elektronisk Legehåndbok har et litt mer konservativt syn på når man skal starte opp behandling enn det de nyeste retningslinjer har. Dette er på tross av at de faktisk baserer seg på de nyeste retningslinjene til IAS. Det som trolig er årsaken er at de også bruker en artikkel i Tidsskriftet (29) som, ut i fra den referansen man bruker vedrørende tidspunkt for initiering av behandling, synes noe svakt begrunnet.

Legemiddelhandboka er også mer konservative enn de nyeste retningslinjene uten at man refererer til kilder.

Metode

Jeg har innhentet informasjon på følgende måte:

Bakgrunnsstoff til innledningen har jeg funnet ved å søke på Google: "history hiv", "history aids" og "aids origin" har ledet meg til noen av kildene jeg har brukt. Andre kilder ble funnet ved videre søk på PubMed. Noen av kildene visste jeg om på forhånd: Websiden til Folkehelseinstituttet, Norsk Elektronisk Legebok, Legemiddelhandboka og Encyclopedia Britannica. Videre har jeg brukt bøker: Robbins Basic Pathology (15) og HIV Medicine 2007(12).

Litteraturen i resultatdelen er hentet fra kildehenvisningene til de forskjellige retningslinjene, DHHS, BHIVA, EACS, IAS og RAT. De fleste av studiene brukes som referanser i flere av retningslinjene. I tillegg har jeg blitt tipset av to artikler fra veileder. Den nyeste litteraturen er hentet fra kildehenvisningen til en artikkel på hjemmesiden til Clinical Care Options og en forelesning på årets CROI konferanse. Artikkelen i sin helhet ble funnet ved å søke i PubMed. Jeg har også søkt på The Cochrane Library uten å finne relevante treff.

Resultater

Her følger en kort oppsummering av de studiene jeg har funnet frem til og mener er relevante:

(Hammer 1997, Mocroft 1998, Palella 1998) (30-32) Design: Hammer, randomisert kontrollert studie; Mocroft, prospektiv kohortstudie; Palella, prospektiv kohortstudie. Man kunne tidlig bekrefte at andelen som dør av HIV blir kraftig redusert ved bruk av kombinasjonsbehandling av antiretrovirale medikamenter (HAART).

(Egger 2002) (33) Design: Analyse av 13 kohortstudier. Egger undersøkte 12 574 personer som startet HAART behandling, og så på deres risiko for AIDS og død. Resultatene baserer seg på 3 års observasjon. Man fant at CD4 tallet var en svært god markør for å vise progresjon til disse endepunktene. Dess høyere CD4-tallet var ved oppstart, dess lavere var sannsynligheten for videre utvikling. Studien viste at dersom man tar utgangspunkt i et celletall på < 50 celler/mm³ er hazard ratioen for verdiene 50-100 0,74, ved et celletall på > 350 hadde den sunket til 0,18. Det var signifikant bedre resultater dersom man startet før celletallet falt under 200 celler/mm³. Verdiene var også signifikante dersom man startet behandlingen før man nådde 350 celler/mm³, selv om det ikke var med samme grad av sikkerhet. Virusmengden i blodet var en signifikant prediktor på høyere forekomst av endepunkter ved $> 100\ 000$ kopier/ml. Man viste også at alder over 50 år var et negativt prognostisk tegn.

(Mellors 1997) (34) Design: Prospektiv kohortstudie. Det er god sammenheng mellom konsentrasjonen av virus og det etterfølgende fallet i CD4 tall. Den samme studien konkluderte med at virusmengden i blodet var best til å forutsi det kliniske utfallet, fulgt av konsentrasjonen av CD4-celler.

(Mellors 2007) (35) Design: Prospektiv kohortstudie. Hos pasienter med ubehandlet HIV infeksjon var virusmengden den beste predikatoren for utvikling av AIDS eller død. HIV-1 RNA nivået forklarer omtrent halvparten av variasjonen i tiden det tok før utvikling av AIDS eller død.

(Phillips 2004) (36) Design: Analyse av 20 kohortstudier. I studien undersøkte man 6 måneders risikoen for AIDS uten behandling med utgangspunkt i CD4-tallet og virusmengden i blodet. Data ble hentet inn fra til sammen 3226 individer som hadde vært med i 12 ulike kohortstudier. Det ble vist lignende resultater som i forrige studie: Høyere CD4 tall fører til færre tilfeller av AIDS. Forskjellene er særlig signifikante mellom gruppen < 200 celler/mm³ og gruppen 200-350 celler/mm³, men man kan også se en liten forskjell mellom sistnevnte gruppe og gruppen > 350 celler/mm³. Videre ser man tydelig at virusmengden er en godt utgangspunkt for beregning av videre forløp. Studien konkluderer med at det kan være mer nytte av virusmengden som prognostisk verdi når man ennå ikke har startet opp HAART, enn mens behandlingen pågår.

(Wood 2003) (37) Design: Prospektiv kohortstudie. Målet med studien var å vise betydningen av CD4-nivået ved initiering av behandling, samt å vise betydningen av compliance. Man fant at ved CD4-tall over 200 var det hovedsakelig hvor godt pasienten fulgte opp behandlingen som var det avgjørende for nivået av overlevelse.

(Kaplan 2003) (38) Design: Prospektiv kohortstudie. Man undersøkte her risikoen for utvikling av AIDS eller død. Studien inkluderte pasienter som ikke tidligere hadde stått på antiretroviral behandling og

som heller ikke hadde hatt AIDS-relaterte opportunistiske infeksjoner. Man inndelte gruppevis: < 50, 50-200, 200-350 celler/mm³. Den relative risikoen ble beregnet ut fra et CD4-tall på > 500 celler/mm³ og man fant den til å være respektive 6,3; 3,5 og 1,7. Studien konkluderer med at HAART behandling ikke bør forventes til CD4-tallet < 200. Man anbefaler oppstart av behandling dersom celletallet faller under 350, og særlig ved høy konsentrasjon av virus. Kaplan nevner også betydningen av å ta medikamentene på korrekt måte og viser blant annet til studien til Wood. Det reises også spørsmål om variasjon i compliance kan være en spesielt viktig prognostisk faktor.

(Hogg 2001, Palella 2003) (39, 40) Design: Hogg, prospektiv kohortstudie; Palella, prospektiv observasjonsstudie. Studiene støtter opp under funnene om å starte før celletallet når 200 for å unngå AIDS og død. Det bekreftes også at CD4 tallet er en viktig markør for progresjonen av sykdommen. Hogg kunne ikke vise forskjell i sykdomsutvikling med hensyn til alder, kjønn, HIV RNA nivåer, tidligere AIDS diagnose og bruk av proteasehemmer. I Palella sin studie er det igjen vanskelig å konkludere sikkert vedrørende bedre overlevelse i gruppen over 350 celler/mm³. Det konkluderes med at dersom man hadde betydelig lengre tid i studien ville dette trolig kunne vises, og det samme gjelder muligens for gruppen 500-750 celler/mm³.

(May 2007) (41) Design: Analyse av 12 kohortstudier. En ganske ny studie med til sammen over 20 000 personer gjentar funn fra tidligere om at CD4 tallet ved oppstart av behandling var den beste prognostiske faktoren. Intravenøst stoffmisbruk eller en AIDS diagnose på starttidspunktet var forbundet med økt risiko for progresjon av sykdommen. Studien viste at man ganske nøyaktig kunne forutsi prognosen av infeksjonen. Dersom man analyserte resultater fra oppstart, samt 6 måneder etter oppstart, kunne man slå fast 5-års- sannsynligheten for AIDS og død varierende fra 4,1 til 99 %. Det er videre slått fast at virkningen av alder på utfallet er mer tydelig her enn tidligere vist. En annet viktig element som blir tatt opp i studien er at i de fleste studier i de første årene etter introduksjonen av HAART har det vært stort fokus på AIDS som endepunkt. I tiden etter introduksjonen av HAART er det andre sykdommer, som ikke er AIDS-definerende, som står for en stor del av sykkeligheten og dødeligheten i forbindelse med en HIV-infeksjon. Dette gjelder for eksempel visse typer maligniteter, som Hodgkin's lymfom, og en rekke infeksjonssykdommer. En annen viktig faktor studien setter søkelys på er at omtrent halvparten enten er under dette celletallet eller har en AIDS-definerende sykdom, ved oppstart av behandling (På denne tiden anbefalte retningslinjene oppstart før celletallet sank til under 200). I tillegg hadde det de siste årene før studien kom ut vært tendens til å starte enda senere.

(Phillips 2007) (42) Design: Prospektiv kohortstudie. Selv i tilfeller med celletall over 350 celler er det fortsatt en kontinuerlig bedring i forhold til AIDS og død. Dette gjelder mellom strataene 350-500, 500-650 og > 650. For eksempel for de to sistnevnte gruppene sank risikoen for død med 55 %. Både de absolutte og de relative tallene er selvfølgelig betydelig lavere enn i tilfeller der celletallet er lavt (risikoen for død er 30 ganger så høy ved CD4 < 50, enn den er ved CD4 > 350), men det viser at det er en signifikant forskjell også i de høyeste gruppene.

(Smit 2006) (43) Analyse av 22 kohortstudier. I årene etter introduksjonen av HAART har opportunistiske infeksjoner fortsatt vært den viktigste årsaken til død. Man kunne ikke vise at antall dødsfall (i absolutte tall), av andre årsaker enn AIDS, var økende. Relativt sett var ikke-AIDS definerende sykdommer økende (Palella 2006) konkluderte på samme når det gjelder dette siste punktet. Dette gjaldt særlig sykdommer fra forskjellige grupper: Lever, hjerte/kar, lunge og

maligniteter. Studien konkluderte videre med at høyere celletall ved initiering og mer langvarig HAART behandling var assosiert med økende forekomst av denne typen dødsfall. Likevel er ulempene med sykdommer som kan utvikle seg som følge av HAART behandling mye mindre enn fordelene med å starte og fortsette en kontinuerlig behandling tidligere.

(Lau 2007) (44) Design: Prospektiv kohortstudie. Dersom man skal redusere forekomsten av død hos mennesker som er HIV-positive, er det "nødvendig med en økt oppmerksomhet mot sykdommer som tradisjonelt ikke har blitt oppfattet som HIV relaterte".

(Weber 2006) (45) Design: Prospektiv kohortstudie. Om man tar bort dødsfall som følge av AIDS diagnosene, var det leversykdom som var den vanligste årsaken til død. Hovedtyngden av disse kom som en følge av hepatitt B eller C koinfeksjon. Noen svært få døde som direkte følge av HIV-medisiner (en kjent bivirkning). Langtidsvirkningen av HIV-medisiner på leveren er fortsatt ukjent, og studien kan ikke slå fast om det foreligger en sammenheng mellom langvarig ARV behandling og dødsfalls om følge av leversykdom. Videre antyder studien at reduksjonen i immunforsvaret som følge av HIV vil føre til økt hyppighet av død som følge av disse sykdommene selv i gruppen 200-500 celler/mm³. Ytterligere studier er påkrevd for å undersøke fordeler og ulemper med å starte tidligere.

(El-Sadr 2006, Silverberg 2007) (46, 47) Design: El-Sadr, randomisert kontrollert studie; Silverberg, randomisert kontrollert studie. På slutten av 2006 kom de første dataene ut fra SMART-studien. Som et forsøk på å redusere antall tilfeller av ikke-AIDS definerende sykdommer (som man i hvert fall delvis mente kom som en følge av behandlingen) dannet man en gruppe som sto på kontinuerlig behandling (oppstart ved < 350 celler/mm³) og sammenlignet denne med en gruppe som tok medisiner intermitterende (oppstart < 250 celler/mm³, opphør ved > 350 celler/mm³). Resultatet viste at de som tok medisiner intermitterende hadde høyere forekomst av dødsfall fra alle årsaker, både AIDS relaterte og ikke-AIDS relaterte. I tillegg hadde denne gruppen høyere forekomst av sykdommer fra hjerte/kar, lever og nyre. (El-Sadr, 2008) Data hentet fra SMART-studien viste at risikoreduksjonen av AIDS som følge av tidligere oppstart av HAART ser ut til å være større en tidligere antatt. "Redusert risiko for alvorlig ikke-AIDS definerende sykdommer, som en følge av tidlig oppstart av HAART behandling, kan være mye viktigere den økte risikoen for samme utfall som en bivirkning av medikamentene".

(Monforte 2008) (48) Design: Prospektiv kohortstudie. Evaluerte dødsfall som følge av maligniteter (både AIDS definerte ADM og ikke-AIDS definerte (nADM) fra D:A:D-studien. Risikoen for ADM fra gruppen < 50 celler/mm³ til > 500 celler/mm³ gikk fra 20,1/1000 personår til 0,1/1000 personår. Risikoen for nADM mellom samme grupper gikk fra 6,0 til 0,6. Andre risikofaktorer for ADM var blant annet homoseksuelle risikogrupper, høyere alder, tidligere AIDS diagnose. Risiko for nADM var bortsett fra lavere CD4-tall, høyere alder, tidligere eller nåværende røyker, lengre kumulativ eksponering for ARV, aktiv hepatitt B infeksjon. Konklusjonen er at "mer alvorlig immunsuppresjon er predikativt for død av både ADM og nADM". Risikoen for utvikling av malignitet startet allerede å stige når CD4-tallet sank under 500 celler/mm³.

(Moore 2007) (49) Design: Prospektiv kohortstudie. Fulgte pasienter som var inndelt i 3 grupper med hensyn på celletall ved oppstart av behandling: < 200 celler/mm³, 200 – 350 celler/mm³, > 350 celler/mm³. Etter 6 år konkluderer man med at bare pasienter fra gruppen > 350 celler returnerte til

verdier nesten opp mot normalt. Dersom man venter med å behandle til CD4-tallet har falt til lave verdier, vil dette trolig medføre at CD4-tallet aldri returnerer til et normalt nivå.

(Baker 2008) (50) Design: Prospektiv kohortstudie. Undersøkte assosiasjonen mellom det siste CD4-tallet og risiko for utvikling av ikke-AIDS relaterte sykdommer. Gruppene var inndelt i < 200 , $200-350$ og > 350 celler/mm³. Høyere CD4-tall med ARV har sammenheng med lavere innsidens av både AIDS og ikke-AIDS relaterte sykdommer. Den respektive risikoen sank med 44 % og 14 % per 100 CD4-celler/mm³ økning.

(Lewden 2007) (51) Design: Prospektiv kohortstudie. Studien hadde som mål å sammenligne mortaliteten hos HAART behandlede HIV-positive sammenlignet med friske individer. Dette skulle gjøres på bakgrunn av CD4-tall og varighet av ART. Mens den gjennomsnittlige risikoen for død var 7 ganger så høy for hele den HIV-positive gruppen sett over ett (gjennomsnittlig CD4-tall var på 270 celler/mm³), var denne normalisert for personer som hadde et CD4 tall over 500 celler/mm³ ved initiering av behandling. Ut fra disse opplysningene bør man prøve å starte behandlingen mens disse kriteriene ennå er oppfylt.

(Kitahata 2008) (52) (Abstract) Design: Analyse av kohortstudier. Ved å utsette (til celletallet faller under 350), i stedet for å initiere, behandling ved celletall mellom 350-500 har man en 74 % høyere sannsynlighet for død (CI: 1,4-2,1. $P < 0,001$).

(Lichtenstein 2008) (53) Design: Prospektiv kohortstudie. Ved å initiere behandling ved > 200 CD4 celler/mm³ reduserer man insidensen for anemi, perifer neuropati og nyresvikt (som man tidligere, i hvert fall for en stor del, trodde skyldtes medikamentene). Insidensen fortsetter å synke for anemi og perifer neuropati dersom man initierer behandlingen ved > 350 CD4 celler/mm³. Risikoen for hver tilstand sank raskt og forble lav ved fortsatt bruk av HAART.

(Moore 2008) (54) Design: Prospektiv kohortstudie. I denne studien så man på sykdommer som ikke er regnet som HIV-relaterte eller AIDS-relaterte og sammenlignet insidensen av dette i to grupper: De som mottok HAART behandling og de som ikke gjorde det. Her fant man at det er en signifikant lavere forekomst av denne typen sykdommer dersom man mottar HAART behandling. Dette gjelder for CD4-tall < 350 , men det er også en tydelig tendens i denne retning ved CD4 > 350 . I tillegg ser man at insidensen av denne typen sykdommer øker med synkende CD4-tall.

Diskusjon

Når man gjennomgår studiene ser man at de bygger på forskjellige typer studier, forskjellig antall inkluderte pasienter osv. Dette er hensyn som må tas i vurderingen av hvor stor vekt man skal legge på de resultatene studiene har kommet frem til. Graden av sikkerhet av resultatene har også sammenheng med hvor mye som er forsket på den bestemte problemstillingen. Et annet viktig element er om resultatet i det hele tatt er overførbart fra studie til individ.

Når man skal vurdere det mest hensiktsmessige tidspunktet å starte HAART er det selvfølgelig også andre elementer som må trekkes inn, men som faller utenfor denne oppgaven å evaluere. De nevnes kun kort:

Ting som trekker i retning av å starte tidligere:

- Unngå ytterligere skade på immunforsvaret.
- Nedsatt risiko for å smitte andre.

Ting som trekker i retning av å avvente:

- Resistensutvikling, og mulig overføring av dette til andre.
- Mislykket og avbrutt behandling pga manglende alternative medikamenter.
- Lang behandlingstid.
- Dårligere tid til opplæring av sykdom og behandling og derved dårligere compliance.
- Flere kontroller.
- Sykeliggjøring.

Populasjonen er i alle studier hentet fra vestlige land, dvs Europa, Nord-Amerika og Australia. Ut fra dette må resultatene regnes som overførbare, i hvert fall så langt som det av praktiske hensyn er mulig.

Dersom vi starter med de funnene som er tyngst dokumentert så bygger dette på forskning som startet relativt langt tilbake i tid. Det er godt dokumentert at HAART behandling har en svært positiv effekt på både dødelighet og utvikling av AIDS (30-32). Det er også vist gjentatte ganger at CD4-tallet er et godt mål på prognosen av infeksjonen idet behandlingen igangsettes. (33) (34) (36) (39, 40) Mengden virus i blodet (særlig i kombinasjon med CD4-tallet) har først og fremst en god prognostisk verdi i tiden før man setter i gang behandling. (35) (36)

I de første årene etter introduksjonen av HAART var studiene som jeg har funnet hovedsakelig konsentrert om risikoen for utvikling av AIDS eller død. I samme periode sank insidensen av nettopp disse endepunktene betraktelig, men i stedet begynte det å dukke opp andre sykdommer, som tidligere ikke var blitt assosiert med HIV infeksjon. Dette gjelder for eksempel kreft, sykdommer fra hjerte og kar, lever og nyre. Sannsynligvis vil dette, relativt sett, øke ytterligere ettersom man vil følge mer aggressive retningslinjene og starte behandling av HAART ved høyere CD4 tall. Mange gikk i tiden før 2006 ut fra at mye av dette kom som en følge av bivirkninger av medikamentene. Det var derfor en stor overraskelse da SMART-studien (46, 47) ble publisert. Der viste det seg at det var den medisinkonservative gruppen som kom dårligst ut, også på områder som ikke var AIDS relaterte. De samme funnene har siden den gang blitt gjentatt i flere studier. Jeg synes særlig Lichtenstein (53) sin studie viser dette fint. Der går han direkte etter diagnoser som blir oppfattet som bivirkninger av ARV-behandlingen og viser at jo lengre du venter med behandling, jo større er sannsynligheten for å utvikle sykdommene. Man kan si at ved å vente med behandling selekterer pasientene til å utvikle bivirkninger.

Når vi så tar utgangspunkt i CD4 tallet viser flere studier at dersom behandlingen startes tidligere (det vil si ved høye CD4-tall) vil antall tilfeller av AIDS og død reduseres. (42, 43, 46, 50-52)

Flere av de nyeste studiene viser at jo tidligere man starter, jo bedre er det for pasienten. Dersom man for eksempel tar for seg Lewden sin studie fra 2007 (51) ser man at ved å initiere HAART

behandling ved et CD4-tall > 500 celler/mm³ kan man redusere dødeligheten ned til et nivå på høyde med friske. Samme tendens ser man av Kitahata. (52)

Et annet meget interessant funn ble gjort av Moore. (54) Det er at dersom man utelukker både AIDS- og HIV-relaterte diagnoser får man likevel større forekomst av sykdom i gruppen som ikke er under behandling.

HIV medisinene har, i likhet med alle andre legemidler, bivirkninger. Nyere forskning viser at disse kan reduseres dersom man starter behandling på et høyere CD4-tall. (53) En viktig avgjørelse blir å veie ulempene med å stå på medikamentene mot fordelene. Bivirkninger har tradisjonelt vært en viktig faktor i det å utsette behandlingen. Grunnen til dette er at det, for det første, var få medikamenter og, for det andre, mye bivirkninger. Dette medførte at dersom det var slik at bivirkningene ble for ille for pasienten og man ble nødt til å kutte behandlingen, så var det svært få alternativer. I dag er situasjonen en annen. Man har betydelig flere behandlingsalternativer, samtidig som at bivirkningene har blitt redusert noe med de nyeste medikamentene. Dette indikerer at det skulle være mulig, på en individuell basis, å finne en behandlingsstrategi som kan tolereres.

Betydningen av god compliance i forhold til behandlingen kommer tydelig frem i studien til Wood fra 2003. (37) Det er klart at dersom man skal lykkes i å hindre utvikling til symptomatisk sykdom er det viktig å sørge for at pasienten tar medisinen som forskrevet. God compliance har også avgjørende betydning for å hindre utvikling og spredning av resistente virustyper. (55)

Som nevnt er det stor variasjon i hvor sikre resultatene fra studiene jeg har funnet er. Et problem i forhold til denne problemstillingen er at det er svært få store randomiserte studier (et godt unntak er SMART studien). De fleste av studiene er observasjonsstudier eller analyser av flere observasjonsstudier. Observasjonsstudier er i utgangspunktet ment å være hypotesedannende. Disse hypotesene må strengt talt bekreftes av randomiserte studier for at man kan være sikker på resultatet. Mange av spørsmålene som stilles i denne sammenheng er ment å skulle besvares etter hvert som en ny stor randomisert studie settes i gang: START-studien. Her skal man sammenligne to grupper: En gruppe som starter behandling når CD4-tallet faller under 350 og en annen gruppe som skal starte når CD4-tallet faller under 500 celler/mm³. Når det er sagt er det ikke tvil om at de dataene som finnes fra disse observasjonsstudiene i stor grad peker i samme retning. Og spørsmålet er egentlig hvor mye ressurser som skal legges i å kjøre en randomisert studie på noe som man er ganske sikker på å vite svaret på i utgangspunktet. Kanskje pengene kan brukes bedre andre steder? På den annen side vil det være nyttig å få de dataene som kommer ut av denne studien å støtte seg på. Studien vil trolig også føre til ny kunnskap på flere andre områder.

Alt i alt synes jeg, ut fra de artiklene jeg har gått gjennom her, og på tross av de bivirkningene medisinene medfører, at det ikke er særlig tvil om at behandlingen bør startes tidligere enn det dagens retningslinjer tilsier. Hvor tidlig man skal starte er det ikke mulig å si begrunnet i forskningen. Jeg mener at et første skritt i riktig retning vil være å starte behandlingen dersom CD4-nivået skulle falle under 500 celler/mm³. Dette vil trolig føre til at den gjennomsnittlige overlevelsen vil mer eller mindre normaliseres sammenlignet med friske personer. I tillegg er det viktig å sørge for at pasienten tar medisinen som forskrevet. Compliance kan bedres på mange måter, men et eksempel er å gjøre medisinene enklere å ta, for eksempel ved at man kan ta en pille i stedet for flere og kanskje med lengre intervaller. Dette vil, sammen med andre strategier, trolig føre til at flere klarer å opprettholde en tilstrekkelig konsentrasjon av virksomt stoff. (55)

Det jeg har oppdaget ved å jobbe med dette temaet er at kunnskapen vi har om HIV forandrer seg raskt. Dette vil trolig fortsette i mange år ennå, og det var den beste behandlingen i dag er ikke sikkert den beste behandlingen i morgen, eller i går for den delen.

Referanser

1. Twenty-five years of HIV/AIDS--United States, 1981-2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep2006 Jun 2;55(21):585-9.
2. Pneumocystis pneumonia--Los Angeles. MMWR Morb Mortal Wkly Rep1981 Jun 5;30(21):250-2.
3. Motulsky AG, Vandepitte J, Fraser GR. Population genetic studies in the Congo. I. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, hemoglobin S, and malaria. Am J Hum Genet1966 Nov;18(6):514-37.
4. Zhu T, Korber BT, Nahmias AJ, Hooper E, Sharp PM, Ho DD. An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. Nature1998 Feb 5;391(6667):594-7.
5. Hooper E. Sailors and star-bursts, and the arrival of HIV. BMJ1997 Dec 20-27;315(7123):1689-91.
6. Gao F, Bailes E, Robertson DL, Chen Y, Rodenburg CM, Michael SF, et al. Origin of HIV-1 in the chimpanzee Pan troglodytes troglodytes. Nature1999 Feb 4;397(6718):436-41.
7. Keele BF, Van Heuverswyn F, Li Y, Bailes E, Takehisa J, Santiago ML, et al. Chimpanzee reservoirs of pandemic and nonpandemic HIV-1. Science2006 Jul 28;313(5786):523-6.
8. Online EB. AIDS. Encyclopædia Britannica; 2009 [updated cited 2009 18. februar]; Available from: <http://search.eb.com/eb/article-9004173>.
9. Jonsson R. The Nobel prize in physiology or medicine for 2008. Scand J Immunol2008 Dec;68(6):553.
10. Folkehelseinstituttet. HIV-infeksjon/AIDS. 2008 [cited 2009 18. februar]; Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5799&MainArea_5661=5799:0:15,1904:1:0:0:::0:0&MainLeft_5799=5544:55711::1:5800:56:::0:0.
11. Smith DK, Grohskopf LA, Black RJ, Auerbach JD, Veronese F, Struble KA, et al. Antiretroviral postexposure prophylaxis after sexual, injection-drug use, or other nonoccupational exposure to HIV in the United States: recommendations from the U.S. Department of Health and Human Services. MMWR Recomm Rep2005 Jan 21;54(RR-2):1-20.
12. Hoffman C, Rockstroh JK, Kamps BS. HIV Medicine2007.
13. UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic 2008: executive summary. 2008; Available from: http://data.unaids.org/pub/GlobalReport/2008/JC1511_GR08_ExecutiveSummary_en.pdf.
14. Geretti AM. HIV-1 subtypes: epidemiology and significance for HIV management. Curr Opin Infect Dis2006 Feb;19(1):1-7.
15. Kumar, Cotran, Robbins. Robbins Basic Pathology2003.
16. Avert. Treatment and care. Available from: <http://www.avert.org/treatment.htm>.
17. Legemiddelhandboka. HIV-infeksjon og AIDS. Available from: http://www.legemiddelhandboka.no/xml/main.php?frid=Tk-01-infeksjon-1654&b_start=1&sok=1.
18. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals. Delta Coordinating Committee. Lancet1996 Aug 3;348(9023):283-91.

19. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrich RH, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. AIDS Clinical Trials Group Study 175 Study Team. *N Engl J Med* 1996 Oct 10;335(15):1081-90.
20. Ho DD. Time to hit HIV, early and hard. *N Engl J Med* 1995 Aug 17;333(7):450-1.
21. Siliciano JD, Kajdas J, Finzi D, Quinn TC, Chadwick K, Margolick JB, et al. Long-term follow-up studies confirm the stability of the latent reservoir for HIV-1 in resting CD4+ T cells. *Nat Med* 2003 Jun;9(6):727-8.
22. Montessori V, Press N, Harris M, Akagi L, Montaner JS. Adverse effects of antiretroviral therapy for HIV infection. *CMAJ* 2004 Jan 20;170(2):229-38.
23. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents DoHaHS. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2008; Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.
24. Gazzard BG. British HIV Association Guidelines for the treatment of HIV-1-infected adults with antiretroviral therapy 2008. *HIV Med* 2008 Oct;9(8):563-608.
25. Hammer SM, Eron JJ, Jr., Reiss P, Schooley RT, Thompson MA, Walmsley S, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 2008 Aug 6;300(5):555-70.
26. Organization WH. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach; 2006 revision. [cited 2009 02.02.]; Available from: <http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/artadultguidelines.pdf>.
27. (EACS) EACS. Guidelines for the clinical management and treatment of HIV infected adults in Europe. [cited 2009 02.02.]; Available from: http://www.eacs.eu/guide/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf.
28. (RAV) RfAT. Antiretroviral behandling av HIV-infektion 2009, uppdaterad version - Behandlingsrekommendation [cited 2009 02.02.]; Available from: http://www.smittskyddsinstitutet.se/upload/rav/rav_behrek_2009_090118.pdf.
29. Bruun JN, Skeie L, Mæland A, Dudman SG, Sannes M, Ormaasen V. Fra dødelig syndrom til kronisk sykdom. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006;126:3121-4.
30. Hammer SM, Squires KE, Hughes MD, Grimes JM, Demeter LM, Currier JS, et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. AIDS Clinical Trials Group 320 Study Team. *N Engl J Med* 1997 Sep 11;337(11):725-33.
31. Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet* 1998 Nov 28;352(9142):1725-30.
32. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998 Mar 26;338(13):853-60.
33. Egger M, May M, Chene G, Phillips AN, Ledergerber B, Dabis F, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet* 2002 Jul 13;360(9327):119-29.
34. Mellors JW, Munoz A, Giorgi JV, Margolick JB, Tassoni CJ, Gupta P, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med* 1997 Jun 15;126(12):946-54.
35. Mellors JW, Margolick JB, Phair JP, Rinaldo CR, Detels R, Jacobson LP, et al. Prognostic value of HIV-1 RNA, CD4 cell count, and CD4 Cell count slope for progression to AIDS and death in untreated HIV-1 infection. *JAMA* 2007 Jun 6;297(21):2349-50.
36. Phillips A. Short-term risk of AIDS according to current CD4 cell count and viral load in antiretroviral drug-naïve individuals and those treated in the monotherapy era. *AIDS* 2004 Jan 2;18(1):51-8.

37. Wood E, Hogg RS, Yip B, Harrigan PR, O'Shaughnessy MV, Montaner JS. Effect of medication adherence on survival of HIV-infected adults who start highly active antiretroviral therapy when the CD4+ cell count is 0.200 to 0.350 x 10⁹ cells/L. *Ann Intern Med* 2003 Nov 18;139(10):810-6.
38. Kaplan JE, Hanson DL, Cohn DL, Karon J, Buskin S, Thompson M, et al. When to begin highly active antiretroviral therapy? Evidence supporting initiation of therapy at CD4+ lymphocyte counts <350 cells/microL. *Clin Infect Dis* 2003 Oct 1;37(7):951-8.
39. Hogg RS, Yip B, Chan KJ, Wood E, Craib KJ, O'Shaughnessy MV, et al. Rates of disease progression by baseline CD4 cell count and viral load after initiating triple-drug therapy. *JAMA* 2001 Nov 28;286(20):2568-77.
40. Palella FJ, Jr., Deloria-Knoll M, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, Greenberg AE, et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Ann Intern Med* 2003 Apr 15;138(8):620-6.
41. May M, Sterne JA, Sabin C, Costagliola D, Justice AC, Thiebaut R, et al. Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS* 2007 May 31;21(9):1185-97.
42. Phillips AN, Gazzard B, Gilson R, Easterbrook P, Johnson M, Walsh J, et al. Rate of AIDS diseases or death in HIV-infected antiretroviral therapy-naïve individuals with high CD4 cell count. *AIDS* 2007 Aug 20;21(13):1717-21.
43. Smit C, Gekus R, Walker S, Sabin C, Coutinho R, Porter K, et al. Effective therapy has altered the spectrum of cause-specific mortality following HIV seroconversion. *AIDS* 2006 Mar 21;20(5):741-9.
44. Lau B, Gange SJ, Moore RD. Risk of non-AIDS-related mortality may exceed risk of AIDS-related mortality among individuals enrolling into care with CD4+ counts greater than 200 cells/mm³. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Feb 1;44(2):179-87.
45. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med* 2006 Aug 14-28;166(15):1632-41.
46. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med* 2006 Nov 30;355(22):2283-96.
47. Silverberg MJ, Neuhaus J, Bower M, Gey D, Hatzakis A, Henry K, et al. Risk of cancers during interrupted antiretroviral therapy in the SMART study. *AIDS* 2007 Sep 12;21(14):1957-63.
48. Monforte A, Abrams D, Pradier C, Weber R, Reiss P, Bonnet F, et al. HIV-induced immunodeficiency and mortality from AIDS-defining and non-AIDS-defining malignancies. *AIDS* 2008 Oct 18;22(16):2143-53.
49. Moore RD, Keruly JC. CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis* 2007 Feb 1;44(3):441-6.
50. Baker JV, Peng G, Rapkin J, Abrams DI, Silverberg MJ, MacArthur RD, et al. CD4+ count and risk of non-AIDS diseases following initial treatment for HIV infection. *AIDS* 2008 Apr 23;22(7):841-8.
51. Lewden C, Chene G, Morlat P, Raffi F, Dupon M, Dellamonica P, et al. HIV-infected adults with a CD4 cell count greater than 500 cells/mm³ on long-term combination antiretroviral therapy reach same mortality rates as the general population. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007 Sep 1;46(1):72-7.
52. Kitahata MM, Gange SJ, Moore RD. Initiating rather than deferring HAART at a CD4 count between 351-500 cells/mm³ is associated with improved survival. Program and abstracts of the 48th Annual ICAAC/IDSA 46th Annual Meeting; October 25-28, 2008; Washington, DC Abstract H-896b2008.
53. Lichtenstein KA, Armon C, Buchacz K, Chmiel JS, Moorman AC, Wood KC, et al. Initiation of antiretroviral therapy at CD4 cell counts ≥350 cells/mm³ does not increase incidence or risk of peripheral neuropathy, anemia, or renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008 Jan 1;47(1):27-35.

54. Moore RD, Gebo KA, Lucas GM, Keruly JC. Rate of comorbidities not related to HIV infection or AIDS among HIV-infected patients, by CD4 cell count and HAART use status. Clin Infect Dis 2008 Oct 15;47(8):1102-4.
55. Clotet B. Strategies for overcoming resistance in HIV-1 infected patients receiving HAART. AIDS Rev 2004 Jul-Sep;6(3):123-30.